

Efek perlindungan kombinasi kuersetin dan omega-3 terhadap sel β pankreas tikus diabetes melitus tipe 2

Asri Hendrawati

Staf Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Jl. Kaliurang Km 14,5 Yogyakarta 55584

Submitted: 20-07-2016

Reviewed: 23-08-2016

Accepted: 18-11-2016

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang menyebabkan kerusakan sel termasuk pankreas. Kuersetin dan omega-3 telah diteliti sebagai terapi tambahan pada DM karena dapat menurunkan stres oksidatif dan mencegah kerusakan sel. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek kombinasi kuersetin dan omega 3 dalam melindungi sel β pankreas dari kerusakan pada tikus DM. Subyek terdiri dari 28 ekor tikus, dibagi menjadi 1 kelompok sehat dan 6 kelompok DM tipe 2 (4 ekor perkelompok). Bahan uji adalah kuersetin dosis 5, 20 dan 80 mg/kgBB/hari dan omega-3 dosis 25, 100 dan 400 mg/kgBB/hari peroral selama 4 minggu. Setelah perlakuan, jaringan pankreas diambil untuk pengecatan hematoksin-eosin dan dihitung persentase kerusakannya. Pada penelitian ini, kombinasi kuersetin 80 mg/kgbb/hari dan omega-3 400 mg/kgbb/hari menurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas paling baik secara bermakna ($p < 0,05$) dari pada kombinasi dosis lebih kecil maupun kuersetin saja atau omega-3 saja. Jadi kombinasi kuersetin 80 mg/kgbb/hari dan omega-3 400 mg/kgbb/hari menurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas paling baik secara bermakna jika dibandingkan kombinasi dosis lebih kecil maupun tanpa kombinasi.

Kata kunci: kuersetin, omega-3, diabetes melitus tipe-2, histologi sel β pankreas, hematoksin-eosin.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that causes damage pancreatic cells. Quercetin and omega-3 widely studied as an adjunctive therapy in DM because it can reduce oxidative stress and prevent cell damage. The aim of the study was to measure the ability of quercetin and omega-3 combination in protecting pancreatic β -cells in diabetic rats. Subjects consisted of 28 rats, divided into 1 healthy group and 6 diabetic groups (4 rats per group). The tested materials are quercetin doses 5, 20 and 80 mg/kg/day and omega-3 doses 25, 100 and 400mg/kg /day orally for 4 weeks. After treatment, the pancreatic tissue was taken for hematoxylin-eosin staining and be calculated the percentage of it damage. In this research, combination of quercetin 80mg/kg/day and omega-3 400 mg /kg/day lowered levels of destructionof pancreatic β cells significantly better than a smaller dose combination or without the combination ($p < 0,05$). So, combination of quercetin 80 mg/kg/day and omega-3 400 mg/kg/day lowered levels of destruction of pancreatic β -cells most significantly better than a smaller ose combination or without the combination.

Keywords: quercetin, omega-3, type-2 diabetes mellitus, pancreatic β -cell histology, hematoxylin-eosin.

Penulis korespondensi:

Asri Hendrawati

Staf Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Jl. Kaliurang Km 14,5 Yogyakarta 55584

Email: asri_xabi@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik dengan tanda awal hiperglikemia kronis. Hal ini menyebabkan kerusakan kegagalan organ salah satunya pankreas (*American Diabetes Association*, 2012). Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan hiperglikemia, resistensi perifer terhadap insulin dan pada akhirnya kerusakan sel β pankreas penghasil insulin (Dandona *et al.*, 2005). Diabetes melitus telah menjadi masalah dunia yang serius. Pada tahun 2000, terdapat sekitar 150 juta orang dengan diabetes di seluruh dunia dan diprediksi bahwa jumlah ini akan menjadi dua kali lipat pada tahun 2025 (Zimmet *et al.*, 2001). Beban medis dan sosioekonomi dari penyakit ini terutama disebabkan oleh berbagai komplikasi yang menyertainya (Stumvoll *et al.*, 2005).

Berbagai komplikasi yang terjadi pada diabetes melitus disebabkan oleh hiperglikemia. Peningkatan kadar glukosa dalam sel menyebabkan peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan memicu kerusakan sel termasuk sel β pankreas (Brownlee, 2005). Peningkatan ROS yang terjadi akibat dari ketidakseimbangan antara produksi dan pembersihannya (*scavenging*) oleh antioksidan endogen menyebabkan gangguan fungsi fisiologis secara langsung maupun tidak langsung pada makromolekul seluler seperti DNA, protein dan lipid. Peningkatan ROS juga dapat mengaktifkan jalur sinyal yang sensitif terhadap stres (Droge, 2002). Pencegahan terjadinya komplikasi diabetes salah satunya dapat dilakukan dengan mengurangi produksi ROS yang berlebihan. Pengurangan produksi ROS melalui mekanisme *scavenging* oleh antioksidan endogen seperti enzim *superoxide dismutase* (SOD) yang mengubah superoksida menjadi bahan yang tidak berbahaya bagi sel (Pi *et al.*, 2010).

Saat ini, pemberian obat hipoglikemi oral kurang efektif dalam perbaikan pada stres oksidatif pasien DM. Oleh karena itu, pemberian antioksidan berperan penting dalam terapi DM untuk melindungi organ tubuh dari kerusakan yang diinduksi radikal bebas. Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat proses oksidasi oleh senyawa yang lain. Kuersetin merupakan salah satu antioksidan golongan flavanoid. Senyawa ini terdapat pada tumbuhan seperti bawang putih, bawang merah, kubis hijau, apel, daun teh hijau dan anggur merah. Pemberian kuersetin berpotensi menurunkan stres oksidatif dan memperbaiki kondisi pasien DM (Adewole *et al.*, 2007).

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang telah banyak diteliti secara *in vivo* dan *in vitro* memiliki efek hipoglikemia dan menurunkan risiko obesitas (Aguirre *et al.*, 2011). Kuersetin mampu meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan seperti SOD, *gluthation peroxidase* dan katalase sehingga memiliki efek protektif terhadap sel β pankreas. Kuersetin telah diteliti dapat mengaktifkan jalur *extracellular signal-related kinase* (ERK 1/2) yang akan meningkatkan sekresi insulin dan melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif (Youl *et al.*, 2010).

Omega-3 adalah asam lemak tidak jenuh seperti *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) yang banyak terkandung pada minyak ikan. Omega-3 telah diteliti dapat mengatur metabolisme lipid dan lipoprotein darah. Pada suatu penelitian, omega-3 dapat mengaktifkan gen *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (NRF2) yang berperan dalam peningkatan sintesis antioksidan endogen dan gen *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (Ppar γ). Omega-3 dapat berikatan dengan Ppar γ dan mengaktifkan β -oksidasi sehingga meningkatkan sensitivitas insulin dan pengambilan glukosa oleh sel (Gao *et al.*, 2007).

Pada era terapi modern seperti saat ini, diperlukan tambahan pemberian agen antidiabetik dari luar seperti kuersetin dan omega-3 untuk penanganan DM dan menurunkan kerusakan sel β pankreas selain dengan obat hipoglikemi oral. Perlu diperiksa efek perlindungan kombinasi kuersetin dengan omega-3 terhadap sel β pankreas dengan melihat parameter jumlah kerusakan sel β pankreas. Pemeriksaan dapat dilakukan pada tikus DM yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ). *Streptozotocin* bersifat merusak sel β pankreas sehingga menimbulkan keadaan hiperglikemi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek kombinasi kuersetin dan omega 3 dalam melindungi sel β pankreas dari kerusakan pada tikus DM dan dibandingkan dengan tanpa kombinasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan no.KE/FK/145/EC. Abstrak penelitian ini telah dipresentasikan pada presentasi poster di *The 4th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism* pada April 2016. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan tikus Wistar *outbred* jantan usia 12-16 minggu dengan berat antara 250-350 gram berjumlah 28 ekor sebagai hewan uji. Tikus dibagi menjadi 7 kelompok. Tikus kelompok DM diinjeksi *Streptozotocin* (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis 60 mg/kg berat badan sekali dan *nicotinamide* dengan dosis 120 mg/kg berat badan. Satu minggu setelah induksi tikus diperiksa kadar gula darah puasanya. Tikus dengan kadar gula darah puasa lebih dari 126 mg/dL dinyatakan sebagai tikus DM (Aleksunes *et al.*,2010). Dosis kuersetin yang diberikan adalah 5 mg/kg BB/hari, 20 mg/kg BB/hari dan 80 mg/kg BB/hari (Barik *et al.*,2008). Dosis omega-3 yang diberikan adalah 25 mg/kg BB/hari, 100 mg/kg BB/hari dan 400 mg/kg BB/hari.

Tikus dibagi menjadi 7 kelompok. Kelompok 1 merupakan kelompok tikus normal. Kelompok 2 merupakan kelompok tikus DM yang diberi plasebo. Kelompok 3 diberi kuersetin 20 mg/kgBB/hari peroral. Kelompok 4 diberi omega-3 100 mg/kgBB/hari peroral. Kelompok 5 diberi kuersetin 5 mg/kgBB/hari peroral dan omega-3 25 mg/kgBB/hari peroral. Kelompok 6 diberi kuersetin 20 mg/kgBB/hari peroral dan omega-3 100 mg/kgBB/hari peroral. Kelompok 7 diberi kuersetin 80 mg/kgBB/hari peroral dan omega-3 400 mg/kgBB/hari peroral. Perlakuan diberikan selama 4 minggu (Fakher *et al.*,2007). Setelah perlakuan selesai, tiap kelompok diambil jaringan pankreasnya untuk dilakukan pengecatan Hematoksin-Eosin (HE). Organ pankreas diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dengan metode blok parafin dan pengecatan hematoksin eosin. Irisan dilakukan pada bagian kaput dari pankreas dengan ketebalan irisan 3-8 mikron, dipilih secara random, untuk homogenitas sampel. Pengamatan preparat dilakukan dengan mengamati seluruh lapang pandang. Lalu dihitung jumlah sel β pankreas yang mengalami fibrosis dan kalsifikasi dari tiap lapang pandang. Dihitung persentase jumlah sel β pankreas yang rusak terhadap seluruh sel β pankreas (Suarsana *et al.*,2010).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan tikus Wistar Jantan yang berumur 3 bulan dengan berat badan antara 150-250 gram. Tikus sebanyak 28 ekor dibagi menjadi 7 kelompok yang masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus. Pembagian kelompok tersebut dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Pembagian kelompok perlakuan

Kelompok	Keterangan kelompok
K1	kelompok tikus normal, diberi plasebo/hari
K2	kelompok tikus DM, diberi plasebo/hari
K3	kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 20 mg/kgbb/hari
K4	kelompok tikus DM yang diberikan omega-3 100 mg/kgbb/hari
K5	kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 5 mg/kgbb/hari dan omega-3 25 mg/kgbb/hari
K6	kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 20 mg/kgbb/hari dan omega-3 100 mg/kgbb/hari
K7	kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 80 mg/kgbb/hari dan omega-3 400 mg/kgbb/hari

Berat badan tikus

Berat badan tikus ditimbang sebelum induksi DM dengan *streptozotocin* dan nikotinamid, sebelum perlakuan (pemberian kuersetin dan atau omega-3), setiap minggu selama perlakuan dan tepat sebelum dekapitasi (setelah 4 minggu perlakuan). Data berat badan tikus sebelum pemberian kuersetin dan atau omega-3 (*pretest*) dan data berat badan tikus sebelum dekapitasi (*posttest*) diuji distribusinya dengan *Saphiro-Wilk* dan diperoleh hasil terdistribusi normal dan memiliki varian yang sama. Data berat badan ditampilkan dalam bentuk rerata \pm standar deviasi. Data berat badan antar kelompok pada pengukuran *pretest* maupun *posttest* dianalisis dengan uji *One Way ANOVA*. Pada uji *One Way*

ANOVA didapatkan berat badan tikus terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,05$) pada pengukuran *pretest* maupun *posttest*. Kemudian dilakukan uji perbedaan berat badan tikus antara pengukuran *pretest* dengan *posttest* menggunakan uji t berpasangan tiap kelompok. Data rerata berat badan tikus pengukuran *pretest* dan *posttest* terlihat dalam Tabel II.

Tabel II. Rerata berat badan (BB) tikus (gram)

Nama Kelompok Perlakuan	BB sebelum perlakuan (<i>pretest</i>)	BB sebelum dekapitasi (<i>posttest</i>)	P **
K1	308,75±3,91	346,25±4,50	0,000
K2	271,00±9,27	259,50±10,08	0,005
K3	259,25±3,30	272,75±3,86	0,026
K4	258,75±12,94	296,50±22,37	0,090
K5	319,50±17,52	351,25±16,44	0,000
K6	308,75±14,31	333,25±29,57	0,059
K7	259,50±27,87	293,25±26,54	0,000
P *	0,000	0,000	

ket.: * uji *one way ANOVA* dan ** uji t berpasangan bermakna jika nilai $p < 0,05$. K1: kelompok tikus normal; K2: kelompok tikus DM yang diberi plasebo; K3: kelompok yang diberi kuersetin 20 mg/kgBB/hari ; K4: kelompok yang diberi omega-3 100 mg/kgBB/hari ; K5: kelompok yang diberi kuersetin 5 mg/kgBB/hari dan omega-3 25 mg/kgBB/hari ; K6: kelompok yang diberi kuersetin 20 mg/kgBB/hari dan omega-3 100 mg/kgBB/hari ; K7: kelompok yang diberi kuersetin 80 mg/kgBB/hari dan omega-3 400 mg/kgBB/hari.

Pada uji t berpasangan diperoleh hasil terdapat peningkatan rerata berat badan tikus secara bermakna pada kelompok K1. Terjadi penurunan rerata berat badan secara bermakna pada kelompok K2. Terjadi peningkatan rerata berat badan tikus secara bermakna pada kelompok K3, K5 dan K7. Terjadi peningkatan rerata berat badan secara tidak bermakna pada kelompok K4 dan K6.

Kadar gula darah puasa tikus

Gula darah puasa tikus diperiksa pada 1 minggu setelah induksi atau sebelum pemberian kuersetin dan atau omega-3 (*pretest*) dan sebelum dekapitasi (*posttest*). Data gula darah puasa tikus *pretest* dan *posttest* terdistribusi normal ditampilkan dalam nilai rerata±standar deviasi. Data gula darah puasa tikus saat pengukuran *pretest* dan *posttest* antar kelompok diuji menggunakan uji *one way ANOVA*. Data rerata kadar gula darah puasa tikus pengukuran *pretest* dan *posttest* terlihat dalam Tabel III.

Pada uji *one way ANOVA* didapatkan hasil minimal terdapat 2 kelompok yang memiliki kadar gula darah puasa yang berbeda bermakna ($p < 0,05$) pada pengukuran *pretest* maupun *posttest* yaitu antara K1 dengan K2-K7. Untuk mengetahui kelompok yang memiliki kadar gula darah puasa yang berbeda bermakna, dilakukan pengujian *post hoc* menggunakan uji LSD. Terdapat perbedaan bermakna kadar gula darah puasa antara kelompok tikus normal dengan semua kelompok tikus DM pada pengukuran *pretest* maupun *posttest*. Pada pengukuran *pretest* didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar gula darah puasa antar kelompok tikus DM. Pada pengukuran *posttest* didapatkan perbedaan bermakna kadar gula darah puasa kelompok K7 dengan semua kelompok tikus DM. Rerata kadar gula darah puasa kelompok K7 pengukuran *posttest* paling rendah.

Perbedaan kadar gula darah puasa tikus tiap kelompok antara pengukuran *pretest* dan *posttest* diuji menggunakan uji t berpasangan. Pada uji t berpasangan didapatkan hasil terjadi penurunan secara bermakna kadar gula darah puasa pada kelompok K1, K3, K4, K5, K6 dan K7. Pada uji t berpasangan didapatkan hasil terjadi peningkatan secara bermakna rerata kadar gula darah puasa pada kelompok K2.

Tabel III. Rerata kadar gula darah puasa (mg/dL)

Kelompok Perlakuan	GDP <i>pretest</i>	GDP <i>posttest</i>	P **
K1	61,56±1,25	65,45±3,71	0,109
K2	198,83±6,49	207,09±5,32	0,003
K3	201,16±7,34	131,54±9,63	0,000
K4	202,75±7,72	137,73±8,44	0,000
K5	208,33±9,71	148,14±8,81	0,000
K6	203,31±8,63	134,29±8,71	0,000
K7	201,99±2,42	118,86±2,49	0,000
P *	0,000	0,000	

ket.: * uji *one way ANOVA* dan ** uji t berpasangan bermakna jika nilai $p < 0,05$ K1: kelompok tikus normal; K2: kelompok tikus DM yang diberi plasebo; K3: kelompok yang diberi kuersetin 20 mg/kgBB/hari ; K4: kelompok yang diberi omega-3 100 mg/kgBB/hari ; K5: kelompok yang diberi kuersetin 5 mg/kgBB/hari dan omega-3 25 mg/kgBB/hari ; K6: kelompok yang diberi kuersetin 20 mg/kgBB/hari dan omega-3 100 mg/kgBB/hari ; K7: kelompok yang diberi kuersetin 80 mg/kgBB/hari dan omega-3 400 mg/kgBB/hari.

Tingkat kerusakan sel β pankreas

Setelah dekapitasi, pankreas tikus diambil kemudian dilakukan pemotongan jaringan, pembuatan preparat dan pengecatan hematoksilin-eosin (HE). Kemudian dilakukan penghitungan persentase kerusakan sel β pankreas jaringan pankreas. Data persentase tingkat kerusakan sel β pankreas terdistribusi normal dan memiliki varian yang sama sehingga perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan *one way ANOVA* dan *post hoc* LSD. Data rerata persentase tingkat kerusakan sel β pankreas terlihat pada Tabel IV.

Tabel IV. Rerata persentase tingkat kerusakan sel β pankreas (%)

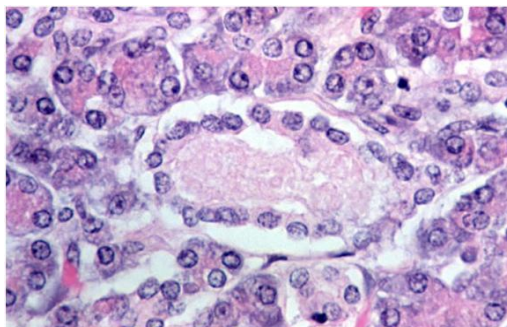
Kelompok perlakuan	Persentase jumlah sel yang rusak (%)	P*
K1	4,79±1,06	0,000
K2	18,45±0,65	
K3	10,25±1,17	
K4	9,81±1,18	
K5	9,49±0,28	
K6	7,75±0,72	
K7	5,89±0,73	

keterangan.: * uji *one way ANOVA*. K1: kelompok tikus normal tanpa DM, diberi plasebo/hari, K2: kelompok tikus DM, diberi plasebo/hari, K3: kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 20 mg/kgbb/hari , K4: kelompok tikus DM yang diberikan omega-3 100 mg/kgbb/hari, K5: kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 5 mg/kgbb/hari dan omega-325mg/kgbb/hari, K6: kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 20 mg/kgbb/hari dan omega-3100mg/kgbb/hari, K7: kelompok tikus DM yang diberikan kuersetin 80 mg/kgbb/hari dan omega-3 400 mg/kgbb/hari.

Pada uji *one way ANOVA* didapatkan hasil minimal terdapat 2 kelompok yang memiliki tingkat kerusakan sel β pankreas yang berbeda bermakna ($p < 0,05$) yaitu antara K1 dengan K2-K6. Untuk mengetahui kelompok yang memiliki tingkat kerusakan sel β pankreas yang berbeda bermakna, dilakukan pengujian *post hoc* menggunakan uji LSD. Pada hasil *post hoc* didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara K1 dengan K2-K6. Terdapat perbedaan bermakna antara K2 dengan semua kelompok. Terdapat perbedaan bermakna antara K3 dengan K1, K2, K6 dan K7. Terdapat perbedaan bermakna antara K4 dengan K1, K2, K6 dan K7. Terdapat perbedaan bermakna antara K5

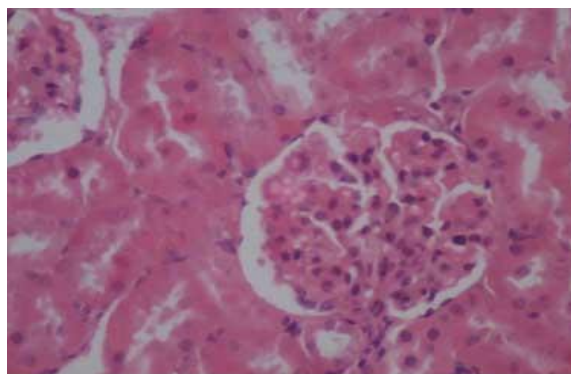
dengan K1, K2, K6 dan K7. Terdapat perbedaan bermakna antara K6 dengan semua kelompok. Terdapat perbedaan bermakna antara K7 dengan K2-K6.

Pada penelitian ini diperoleh bahwa tingkat kerusakan sel β pankreas kelompok tikus sehat paling rendah dibanding kelompok lain, sedangkan kelompok tikus DM yang diberi plasebo memiliki tingkat kerusakan sel β pankreas paling tinggi. Hal ini disebabkan karena pada kondisi DM terjadi peningkatan radikal bebas yang menyebabkan peningkatan caspase-3 yang meningkatkan apoptosis sel yang berinteraksi dengan radikal bebas. Apoptosis ini menyebabkan kerusakan sel berupa perubahan inti sel, degenerasi dan fibrosis pada sel (Haliguret *et al.*, 2012). Gambar pengecatan hematoxilinen-eosin (HE) jaringan pankreas yang normal dan yang mengalami kerusakan terlihat dalam Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Sel β pankreas tikus sehat dengan pewarnaan HE

Keterangan Gambar: Epitelnya berbentuk kuboid. Adanya keteraturan susunan sel endokrin yang menyebar di pulau Langerhans dengan bentuk sel yang seragam, inti sel endokrin terlihat berwarna ungu kebiruan dengan bentuk bulat dan nukleolus tampak jelas serta sitoplasma berwarna merah muda. Gambaran histopatologi pankreas tikus sehat menunjukkan bahwa kondisi sel-sel endokrin masih dalam kondisi utuh dan rapat serta tidak terdapat sel-sel yang mengalami edema (pembengkakan) (Suarsana *et al.*, 2010).



Gambar 2. Sel β pankreas tikus DM yang rusak dengan pewarnaan HE

Keterangan Gambar: Degenerasi sel endokrin terlihat pada intinya yang berubah bentuk menjadi polimorf (tidak seragam). Perubahan yang terjadi digambarkan dalam bentuk perubahan inti sel endokrin menjadi lebih kecil (piknosis) bahkan mulai menghilang hanya terlihat sitoplasma yang kosong berisi deposit glikogen dan membesar tanpa inti serta bentuk sitoplasma yang mengalami hiperkromatik. Selain itu juga terlihat kondisi sel-sel endokrin sudah tidak utuh dan rapat serta terlihat adanya sel yang mengalami edema. Perubahan histopatologi sel β pulau Langerhans pada kondisi DM dicirikan oleh inti sel β mengalami kariolisis, komponen sitoplasma mengalami disintegrasi, batas-batas sel tidak jelas, dan terdapat masa debris yang mengandung fragmen-fragmen inti serta nekrosis serta tampak degenerasi disekitar sel) (Suarsana *et al.*, 2010).

Pada kelompok yang diberi kuersetin dosis 20 mg/kgBB/hari, omega-3 100 mg/kgBB/hari maupun kombinasi kuersetin 5 mg/kgbb/hari dan omega-3 25 mg/kgbb/hari dapat menurunkan

persentase kerusakan sel β pankreas sama baiknya dan lebih baik secara bermakna dibanding plasebo. Hal ini sesuai penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kuersetin saja dapat memperbaiki kerusakan sel β pankreas pada tikus yang diinduksi menjadi DM (Rifaai *et al.*, 2012). Kuersetin dapat melindungi sel β pankreas dari kerusakan karena kemampuannya dalam menurunkan stres oksidatif pada tikus DM. Kuersetin dapat memacu produksi antioksidan endogen yang dapat menurunkan radikal bebas (Moskaug *et al.*, 2004).

Omega-3 juga telah diteliti sebelumnya dapat memperbaiki kerusakan sel β pankreas pada kondisi peningkatan stres oksidatif. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa omega-3 dapat menurunkan aktivitas caspase-3 dan sitokin proinflamasi seperti NF- κ B, prostaglandin E_2 dan asam 12-*hydroxyicosatetraenoic* (Bellenger *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini, kombinasi kuersetin dosis rendah dengan omega-3 dosis rendah tidak berbeda bermakna dengan dengan kuersetin tunggal maupun omega-3 tunggal tetapi dengan dosis yang lebih tinggi. Ini menunjukkan selain faktor kombinasi, faktor besarnya dosis kemungkinan juga berpengaruh dalam efek kerjanya untuk menurunkan stres oksidatif. Hal ini sesuai penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa dosis kuersetin mempengaruhi kemampuannya dalam menurunkan stres oksidatif pada tikus DM. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa kuersetin dosis 50 mg/kgBB/hari dan 80 mg/kgBB/hari selama 45 hari dapat menurunkan stres oksidatif pada tikus DM secara bermakna. Tapi pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa kuersetin dosis 50 mg/kgBB/hari lebih efektif menurunkan stres oksidatif dari pada dosis 80 mg/kgBB/hari. Hal ini menunjukkan kemungkinan besarnya dosis kuersetin berpengaruh dalam kemampuannya melindungi sel β pankreas dari kerusakan (Mahesh dan Menon, 2004).

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa kelompok yang diberi kombinasi kuersetin 20 mg/kgbb/hari dan omega-3 100 mg/kgbb/hari menurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas lebih baik secara bermakna dibanding kombinasi dosis yang lebih kecil maupun tanpa kombinasi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwakombinasi keduanya efektif dalam menurunkan radikal bebas dengan cara meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan endogen seperti katalase, glutathion reduktase dan superoksida dismutase (Ali *et al.*, 2014).

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa kelompok yang diberi kombinasi kuersetin 80 mg/kgbb/hari dan omega-3 400 mg/kgbb/harimenurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas paling baik secara bermakna jika dibandingkan kombinasi dosis lebih kecil maupun tanpa kombinasi. Ini menunjukkan lebih tinggi dosis yang digunakan pada penelitian ini lebih efektif dalam menurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas dan kombinasi kuersetin dengan omega-3 lebih efektif dalam menurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas dibanding tanpa kombinasi. Hal ini karena keduanya sama-sama memiliki kemampuan dalam menurunkan radikal bebas dengan cara meningkatkan kerja antioksidan endogen.

KESIMPULAN

Kombinasi kuersetin 80 mg/kgbb/hari dan omega-3 400 mg/kgbb/hari menurunkan tingkat kerusakan sel β pankreas paling baik secara bermakna jika dibandingkan kombinasi dosis lebih kecil maupun tanpa kombinasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (UPPM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang memberikan bantuan dana sehingga berjalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adewole, S.O., Caxton-Martins, E.A., Ojewole, J.A.O., 2007, Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic β -cells of streptozotocin-treated diabetic rats, *Afr J Tradit Complem.* 4 (1): 64–74.
- Aguirre, L., Arias, N., Maraculla, M.T., Gracia, A., Portillo, M.P., 2011, Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes, *Open Nutraceuticals J.*, 4:189-98.

- Aleksunes, L.M., Reisman, S.A., Yeager, R.L., Goedken, M.J., Klaassen, C.D., 2010, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 deletion impairs glucose tolerance and exacerbates hyperglycemia in type 1 diabetic mice, *J. Pharm & Exp. Therapeutics*. 333:140–51.
- Ali, H.A., Afifi, M., Abdelazim, A.M., Mosleh, Y.Y., 2014, Quercetin and omega-3 ameliorate oxidative stress induced by aluminium chloride in the brain, *J Mol Neurosci*. 53:654–60.
- American Diabetes Association, 2012, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 35:64-71.
- Barik, R., Jain, S., Qwatra, D., Joshi, A, Tripathi, G.S. and Goyal, R., 2008, Antidiabetic activity of aqueous root extract of *Ichnocarpus frutescens* in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes in rats, *Indian J Pharmacol*. 40(1):19-22.
- Bellenger, J., Bellenger, S., Bataille, A., Massey, K.A., Nicolaou, A., Rialland, M., Tessier, C., Kang, J.X., Narce, M., 2011, High pancreatic n-3 fatty acids prevent stz-induced diabetes in fat-1 mice: inflammatory pathway inhibition, *Diabetes* 60: 1090-9.
- Brownlee, M., 2005, The Pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism, *Diabetes* 54:1615-25.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R., 2005, Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 11:1448–54.
- Droge, W., 2002, Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol. Rev*. 82:47–95.
- Fakher, S.H., Djalali, M., Tabei, S.M.B., Zeraati, H., Javadi, E., Sadeghi, M.E., Mostafavi, E., Fatehi, F., 2007, Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acids on lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats, *Iranian J Publ Health*. 36(2) :58-63.
- Gao, L., Wang, J.K., Sekhar, K.R., Yin, H.Y., Yared, N.F., Schneider, S.N., Sasi, S., Dalton, T.P., Anderson, M.E., Chan, J.Y., Morrow, J.D., Freeman, M.L., 2007, Novel n-3 fatty acid oxidation products activate Nrf2 by destabilizing the association between Keap1 and Cullin3, *J. Bio. Chem*. 282(4): 2529–37.
- Haligur, M., Topsakal, S., Ozmen, O., 2012, Early degenerative effects of diabetes mellitus on pancreas, liver, and kidney in rats: an immunohistochemical study, *Exp Diabetes Res*. 2012.
- Mahesh, T. dan Menon, P.V., 2004, Quercetin alleviates oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats, *Phytotherapy Research* 18: 123-7.
- Moskaug, J.O., Carlsen, H., Myhrstad, M., Blomhoff, R., 2004, Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods, *Mech Ageing Dev*. 125: 315–24.
- Pi, J., Zhang, Q., Fu, J., Woods, C.G., Hou, Y., Corkey, B.E., 2010, ROS signaling, oxidative stress and Nrf2 in pancreatic β -cell function, *Toxicol Appl Pharmacol*. 244:77-83.
- Rifaai, R.A., El-Tahawy, N.F., Saber, E.A., Ahmed, R., 2012, Effect of quercetin on the endocrine pancreas of the experimentally induced diabetes in male albino rats: A histological and immunohistochemical study, *J Diabetes Metab*. 2012; 3(3).
- Stumvoll, M., Goldstein, B.J., van Haefen, T.W., 2005, Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *Lancet* 365:1333–46.
- Suarsana, I.N., Priosoeryanto, B.P., Bintang, M. and Wresdiyati, T., 2010, Profile of blood glucose and ultrastructure of β cells pancreatic islet in alloxan compound induced rats, *JITV*. 15(2): 118-23.
- Youl, E., Bardy, G., Magous, R., 2010, Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic β -cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway, *Br J Pharmacol*. 161:799-814.
- Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J., 2001, Global and societal implications of the diabetes epidemic, *Nature* 414:782-7.